МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кларитромицин** |  | **ФС.2.1.0108** |
| **Кларитромицин** |  |  |
| **Clarithromycinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0108.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C38H69NO13 | М.м. 748,0 |
| [81103-11-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-Дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион.

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % кларитромицина C38H69NO13 в пересчёте на безводное вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим или растворим в метиленхлориде, растворим в ацетоне, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия.* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца кларитромицина.

*2.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме фармакопейного стандартного образца кларитромицина (раздел «Родственные примеси»).

*3. Качественная реакция.* Растворяют 3 мг кларитромицина в 2 мл ацетона и прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Должно появиться оранжевое окрашивание, быстро переходящее в красное.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –94 до –102 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в метиленхлориде, ОФС «Оптическое вращение»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 50 мл метиленхлорида должен быть прозрачным или степень его мутности не должна превышать степень мутности эталонной суспензии II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре от 2 до 8 °С не более 1 суток.

*Буферный раствор.* Растворяют 4,76 г дигидрофосфата натрия в 900 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой или калия гидроксида раствором до рН 4,4±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 75,0 мг субстанции, растворяют в 25 мл ацетонитрила, прибавляют 20 мл воды, перемешивают, выдерживают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца* *кларитромицина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 75,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца кларитромицина, растворяют в 25 мл ацетонитрила, прибавляют 20 мл воды, перемешивают, выдерживают до комнатной температуры, и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца кларитромицина и доводят растворителем до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кларитромицина для идентификации примесей.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают15,0 мг фармакопейного стандартного образца кларитромицина для идентификации примесей, растворяют в 5,0 мл ацетонитрила и доводят объём водой до метки.

Примечание

Примесь А: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-3-(гидроксиметил)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-5,7,9,11,13-пентаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион [124412-58-4].

Примесь В: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13,14-гептаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион [299409-85-1].

Примесь С: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он [127253-06-9].

Примесь D: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион [101666-68-6].

Примесь Е: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7,13-диметокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион [81103-14-2].

Примесь F: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-13-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7,12-диметокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион [128940-83-0].

Примесь G: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(метоксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он [127182-44-9].

Примесь H: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(*N*-метилформамидо)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион [127140-69-6].

Примесь I: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4,12,13-тригидрокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион [118058-74-5].

Примесь J: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-7,12,13-тригидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он [13127-18-9].

Примесь K: (1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*,11*Z*)-6-гидрокси-9-метокси-1,5,7,9,11,13-гексаметил-8-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-3,15-диоксабицикло[10.2.1]пентадека-11,13-диен-4-он [127157-35-1].

Примесь L: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он [127253-05-8].

Примесь M: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(гидроксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он [127182-43-8].

Примесь N: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-13-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадец-11-ен-2,10-дион [144604-03-5].

Примесь O: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(метоксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он [127252-80-6].

Примесь P: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3,4-ди-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-5,7,9,11,13-пентаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-3,14-диэтил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион [123967-58-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм силикагель октадецилсилильный, для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–32 | 75 → 40 | 25 → 60 |
| 32–34 | 40 | 60 |
| 34–35 | 40 → 5 | 60 → 25 |
| 35–45 | 75 | 25 |

Хроматографируют и раствор стандартного образца кларитромицина для идентификации примесей, раствор стандартного образца кларитромицина, раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Кларитромицин – 1 (около 11 мин); примесь I – около 0,38; примесь A – около 0,42; примесь J – около 0,63; примесь L – около 0,74; примесь B – около 0,79; примесь M – около 0,81; примесь С – около 0,89; примесь D – около 0,96; примесь N – около 1,15; примесь Е – около 1,27; примесь F – около 1,33; примесь P – около 1,35; примесь О – около 1,41; примесь К – около 1,59; примесь G – около 1,72; примесь Н – около 1,82.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используют относительное время удерживаниясоединений, хроматограмму раствора стандартного образца кларитромицина для идентификации примесей.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения А *фактор асимметрии пика(As)* кларитромицина должен быть не более 1,7.

На хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина для идентификации примесей *отношение максимум/минимум (Нp/Нv)* между пиком примеси D и пиком кларитромицина должно быть не менее 3, где Нр – высота пика примеси D по отношению к базовой линии, H*v –* высота между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей этот пик от пика кларитромицина.

На хроматограмме раствора сравнения Б:

- *относительное стандартное отклонение площади пика кларитромицина должно быть не более 5,0 % (6 введений);*

-*фактор асимметрии* пика (*AS*) кларитромицина должен быть не более 2,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь G – 0,27; примесь Н – 0,15.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- содержание любой единичной примеси на хроматограмме раствора сравнения Б должно быть не более 1,0 % (площадь пика любой примеси не должна превышать более чем в 2 раза площадь пика кларитромицина).

- содержание не более четырёх единичных примесей на хроматограмме раствора сравнения Б может быть более 0,4 % (площадь не более четырёх пиков примесей может превышать 0,8 площади пика кларитромицина).

- сумма всех единичных примесей на хроматограмме раствора сравнения Б, должна быть не более 3,5 % (сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 7 раз превышать площадь пика кларитромицина).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,2 площади кларитромицина на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,1 %), а также пики, появляющиеся до примеси I или после примеси Н.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 1.

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца кларитромицина и испытуемый раствор.

Содержание кларитромицина C38H69NO13 в субстанции в пересчёте на безводное вещество в процентах (Х) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S1 | – | площадь пика кларитромицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | – | площадь пика кларитромицина на хроматограмме  раствора сравнения А; |
|  | а1 | – | навеска субстанции, г; |
|  | а0 | – | навеска стандартного образца кларитромицина, г; |
|  | W | – | суммарное содержание воды в субстанции, %; |
|  | P | – | содержание основного вещества в стандартном образце кларитромицина, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.